

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 8 月 18 日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/074936 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/4745, 9/08, 47/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002088

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 4 日 (04.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-030790 2004 年 2 月 6 日 (06.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野 裕司 (UENO,
Yuji). 上野 靖彦 (UENO, Yasuhiko).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

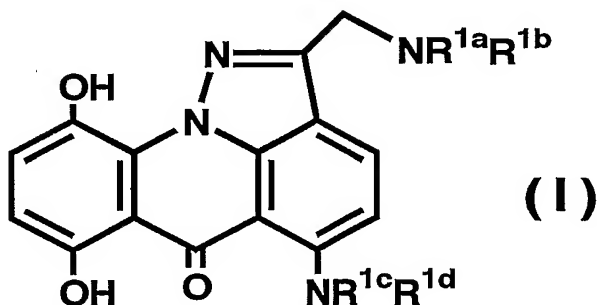
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AQUEOUS SOLUTION CONTAINING PYRAZOLOACRIDONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピラゾロアクリドン誘導体含有水溶液

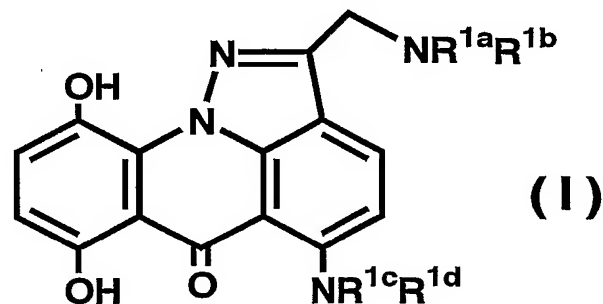


(57) Abstract: An aqueous solution which contains a pyrazoloacridone derivative represented by, for example, the following general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof and has a pH of 3.5 or lower: (I) wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, and R^{1d} are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, -(CH₂)_p-X (wherein p is an integer of 1 to 6 and X represents hydroxy, lower alkoxy, or -NR^{2a}R^{2b}), or -CH[(CH₂)_nOH]₂ (wherein n is an integer of 1 to 5).





(57) 要約:



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_p-X$ (式中、 p は 1~6 の整数を表わし、 X はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{2a}R^{2b}$ を表わす) または $-CH[(CH_2)_nOH]_2$ (式中、 n は 1~5 の整数を表わす) を表わす]

本発明は、例えば上記一般式 (I) で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、pH 値が 3.5 以下である水溶液等を提供する。

明細書

ピラゾロアクリドン誘導体含有水溶液

技術分野

本発明は、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液に関する。

背景技術

ピラゾロアクリドン誘導体は DNA インターカレーション作用を有し、抗腫瘍効果を示すことが知られている [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 第 37 巻, 1028-1032 頁 (1994 年) ; 特開平 5-1064 号等] 。

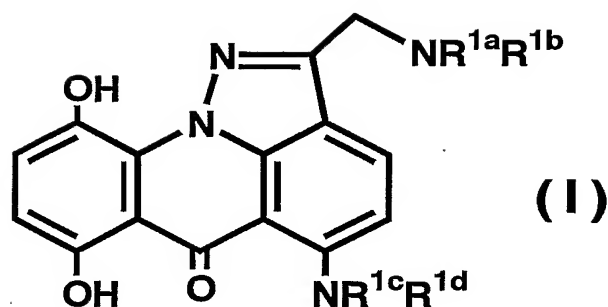
これらピラゾロアクリドン誘導体は水溶液中で酸化分解しやすいことが知られており、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液および該水溶液を製剤容器に充填した製剤の安定化方法として、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の水溶液に酸を添加し、該水溶液を封入する密封容器（製剤容器）の空間部を不活性ガスで置換する方法が知られている (WO00/21962) 。この方法では、容器中の不活性ガス濃度を 90% (容量／容量) 以上とすることが好ましく、95% (容量／容量) 以上とすることがより好ましく、99% (容量／容量) 以上とすることがさらに好ましいとされている。製剤容器の空間部を不活性ガスで置換する技術自体は一般的な技術であるが、上述のような高い不活性ガス置換率を達成するためには精度の高いガス置換方法または技術が必要である。また使用する製剤容器の密封性も重要であり、例えば一般的なガラスバイアルとゴム栓の組み合わせを使用する場合、ガラスバイアル内に微量の外気（空気等）が流入することは避けられない。つまり、長期保存する際、製剤容器の空間部を高い不活性ガス置換率で維持するためには高度な技術、対策が必要である。以上のことから、簡便な操作による調製が可能でありかつ長期保存が可能であるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液および該水溶液を製剤容器に充填した製剤等が望まれている。

発明の開示

本発明の目的は、例えばピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、簡便な操作による調製が可能でありかつ保存安定性が良好な水溶液および製剤等を提供することにある。

本発明は、以下の (1) ～ (7) に関する。

(1) 一般式 (I)



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_p-X$ 〔式中、 p は1~6の整数を表わし、 X はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{2a}R^{2b}$ 〔式中、 R^{2a} および R^{2b} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_m-Y$ 〔式中、 m は1~6の整数を表わし、 Y はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{3a}R^{3b}$ 〔式中、 R^{3a} および R^{3b} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表わす〕を表わす〕を表わすか、または R^{2a} および R^{2b} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する〕を表わす〕または $-CH[(CH_2)_nOH]_2$ 〔式中、 n は1~5の整数を表わす〕を表わす〕で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、pH値が3.5以下である水溶液。

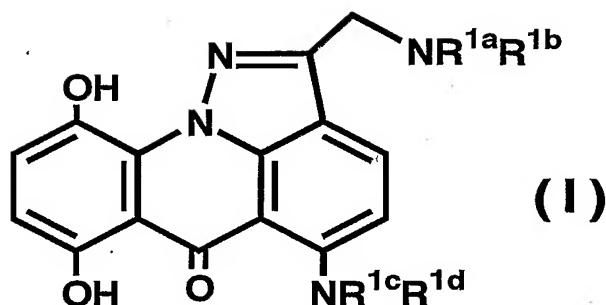
(2) pH値が2~3である上記(1)記載の水溶液。

(3) エデト酸またはその塩を含有する上記(1)または(2)記載の水溶液。

(4) エデト酸またはその塩の含有量が、一般式(I)で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の1重量部に対し、0.01~0.20重量部である上記(3)記載の水溶液。

(5) 上記(1)~(4)のいずれかに記載の水溶液を製剤容器に充填した製剤。

(6) 一般式 (I)



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} はそれぞれ前記と同義である) で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液の pH 値を 3.5 以下に調整することを特徴とする該水溶液中のピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の安定化方法。

(7) pH 値を 2~3 に調整することを特徴とする上記 (6) 記載の安定化方法。

本発明の水溶液および該水溶液を製剤容器に充填した本発明の製剤は、例えば悪性腫瘍の治療において、注射剤として使用され、使用時には必要に応じて例えば生理食塩水、糖液等の一般的に用いられる輸液で適当に希釈した状態で使用することもできる。

一般式 (I) の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分としては、例えば直鎖もしくは分岐状の炭素数 1~6 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等があげられる。

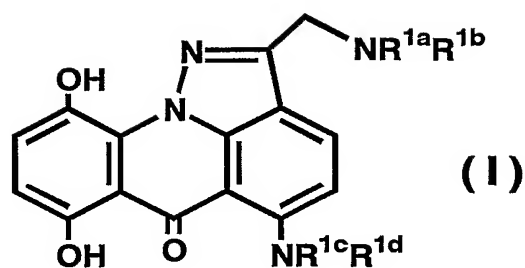
隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、キノリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル等があげられ、中でもピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルまたはモルホリノが好ましい。

以下、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と称する。

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等があげられる。

化合物 (I) は、例えば特開平 5-1064 号等に記載の公知化合物であり、例えば特開平 5-1064 号等に記載の製造法により製造することができる。

化合物 (I) としては、例えば以下の第 1 表に示す化合物をあげることができる。



第 1 表

化合物番号	NR ^{1a} R ^{1b}	NR ^{1c} R ^{1d}
1	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	NH(CH ₂) ₂ NH ₂
2	N(C ₂ H ₅) ₂	NH(CH ₂) ₂ NH ₂
3	N(C ₂ H ₅) ₂	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
4	NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH ₂
5	NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₃ NH ₂
6	NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH
7	NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NHCH ₃
8	NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
9	N[(CH ₂) ₂ OH] ₂	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
10	NHCH(CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₂) ₂ NH ₂
11	NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	NH(CH ₂) ₂ NH ₂
12	NHCH(CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH
13	NHCH(CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₂) ₃ NH ₂
14	NHCH(CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₂) ₂ -N _{1,4} -oxepane

本発明の水溶液は、その材質、形状等は特に限定されないが、例えばアンプル、バイアル、シリンジ等の製剤容器に充填された本発明の製剤とすることができる。該製剤容器の材質としては、例えばガラス、樹脂等があげられる。樹脂としては、例えばポリエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリ塩

化ビニル、6-ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリロニトリル、ポリ塩化ビニリデン等があげられる。

該製剤容器の空間部は、例えばアルゴンガス、窒素ガス、ヘリウムガス、炭酸ガス等の不活性ガスで置換されている必要はないが、必要に応じて適度に該不活性ガスで置換されていてもよい。該不活性ガスによる置換は、常法により行うことができる。例えば水溶液の製剤容器への充填を不活性ガス雰囲気下で行ってもよいし、製剤容器を減圧とした後に不活性ガスを注入してもよい。

本発明の水溶液の pH 値は、3.5 以下の値であればいずれの値でもよいが、1~3.5 の間の値であることが好ましく、中でも 2~3.5 の間の値であることが好ましい。本発明の水溶液の pH 値の調整には、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸二水素カリウム等のアルカリ、クエン酸、酒石酸、乳酸、酢酸、塩酸、硫酸等の酸等が用いられ、これらは単独で用いてもよいが、目的とする pH 値を調整するために組み合わせて用いることもできる。

本発明の水溶液中に、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、好ましくは 0.1~100mg/mL、より好ましくは 0.5~50mg/mL、特に好ましくは 1~10mg/mL の濃度で含有される。

また本発明の水溶液は、例えばエドト酸、または例えばエドト酸ナトリウム、エドト酸カルシウム二ナトリウム等のエドト酸塩等を含有していてもよい。例えば、本発明の水溶液中に、これらを化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩 1 重量部に対し、好ましくは 0.001~0.50 重量部、より好ましくは 0.005~0.30 重量部、さらに好ましくは 0.007~0.25 重量部、特に好ましくは 0.01~0.20 重量部の量で存在させることによりさらに該水溶液を安定化することができる。

また、本発明の水溶液は、上記の他に医薬品に通常用いられる例えば等張化剤、無痛化剤、抗酸化剤、吸着防止剤等の添加剤を含有していてもよい。

等張化剤としては、例えば塩化ナトリウム、ブドウ糖、果糖、マンニトール、キシリトール、グリセリン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール等があげられる。

無痛化剤としては、例えばイノシトール、クロロブタノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール等があげられる。

抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、トコフェロール、塩酸システイン、チオグリコール酸ナトリウム等があげられる。

吸着防止剤としては、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート等の

ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン라우リルエーテル等のポリエチレングリコール脂肪酸エーテル類等があげられる。

本発明の水溶液および製剤の調製法の例を以下に示す。

<調製法>

化合物（I）、酸および必要に応じて添加剤を、例えば注射用蒸留水に溶解し、必要に応じて酸および／またはアルカリを適量用いて、得られた水溶液の pH 値を 3.5 以下の値に調整することにより本発明の水溶液を得ることができる。また、エデト酸、または例えばエデト酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム等のエデト酸塩等を、本発明の水溶液に存在させる場合には、例えばこれらを上記の pH 値を 3.5 以下の値に調整した水溶液に添加し、必要に応じて、さらに得られた水溶液の pH 値を 3.5 以下の値に調整するか、または化合物（I）等と一緒に注射用蒸留水に溶解し、上記の方法と同様にして得られた水溶液の pH 値を調整すればよい。

さらに、上記で得られる本発明の水溶液を、例えばメンブランフィルター等により無菌処理した後、製剤容器に充填することにより、本発明の製剤を得ることができる。この際、必要に応じて該製剤容器の空間部を不活性ガスで置換してもよい。

また、本発明の安定化方法は、上記の本発明の水溶液の調製法と同様な方法により実施することができ、本発明の安定化方法における水溶液の pH 値、水溶液中の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩の含有量、エデト酸またはエデト酸塩等の添加、その他の添加剤等の条件としては、それぞれ上記の本発明の水溶液の説明で例示した内容等があげられる。

次に、試験例により、本発明の効果について説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

試験例 1：化合物（I）の保存安定性

実施例 1～4 および比較例 1～3 でそれぞれ得られた製剤 1～4 および 10～12（製剤容器：ポリプロピレン製チューブ）を、大気中、40℃で 1 ヶ月間保存し、試験開始時および保存後における水溶液の pH 値および類縁物質（化合物 5 の分解物を含む化合物 5 以外で水溶液中に存在する化合物）の生成量をそれぞれ測定した。

類縁物質の生成量については高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した。以下にその測定条件を示す。

<HPLC 条件>

移動相：A 液 0.1mol/L リン塩緩衝液 (pH2.5) / アセトニトリル混液=9/1

B 液 0.1mol/L リン塩緩衝液 (pH2.5) / アセトニトリル混液=1/1

グラジエント条件：

時間 (分)	移動相の混合比率
	(A 液/B 液)
0	90/10
21	82/18
40	0/100
50	0/100

カラム：YMC-Pack (ODS-AM、AM-312、TSK SP-5PW 150×6.0mm I.D.)

流速：1.3mL/分

カラム温度：40℃

サンプル温度：25℃

検出波長：400nm

結果を第2表に示す。類縁物質の生成量は、保存後の類縁物質の量と試験開始時の類縁物質の量との差を計算し、保存期間中の類縁物質の増加量として示した。

第2表

	水溶液の pH 値 (試験開始時)	水溶液の pH 値 (40℃, 1 ヶ月)	類縁物質の増加量 (%)
製剤 1	2.0	2.0	0.3
製剤 2	2.5	2.5	0.5
製剤 3	3.0	3.0	1.0
製剤 4	3.5	3.5	1.6
製剤 10	3.9	3.8	2.3
製剤 11	4.5	4.2	5.8
製剤 12	5.0	4.4	7.3

第2表から明らかなように、pH 値が 3.5 以下である水溶液を充填した製剤では類縁物質の増加が顕著に抑制された。すなわち、pH 値を 3.5 以下の値とすることにより、化合物 5 を含有する水溶液における類縁物質の増加を抑制することが可能であった。

試験例 2 : 化合物 (I) の保存安定性におけるエデト酸塩添加の影響

実施例 5～9 でそれぞれ得られた製剤 5～9 (製剤容器: ガラスバイアル) を、大気中、40℃で 1 ヶ月間保存し、試験開始時および保存後における水溶液の pH 値および類縁物質 (化合物 5 の分解物を含む化合物 5 以外で水溶液中に存在する化合物) の生成量をそれぞれ測定した。類縁物質の生成量については試験例 1 と同様の HPLC 条件で測定した。

結果を第 3 表に示す。類縁物質の生成量は、保存後の類縁物質の量と試験開始時の類縁物質の量との差を計算し、保存期間中の類縁物質の増加量として示した。

第 3 表

	水溶液の pH 値 (試験開始時)	水溶液の pH 値 (40℃, 1 ヶ月)	類縁物質の増加量 (%)
製剤 5	2.5	2.5	0.5
製剤 6	2.5	2.5	0.3
製剤 7	2.5	2.5	0.2
製剤 8	2.5	2.5	0.3
製剤 9	2.5	2.5	0.3

ガラスバイアル中においても本発明の水溶液は安定であり、40℃で 1 ヶ月間保存した後も、水溶液の pH 値が変動しないことが確認された。また、エデト酸二ナトリウムを添加することにより (製剤 6～9)、類縁物質の生成がさらに抑制された。

以上のことから、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液を製剤容器に充填した製剤では、該製剤容器の空間部を不活性ガスで置換せずとも、水溶液の pH 値を 3.5 以下の値とすることにより、またはさらにエデト酸二ナトリウム等のエデト酸塩を存在させることにより、良好な保存安定性を維持できることが判明した。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の一態様を具体的に説明的に例示するものであって本発明を限定するものではない。

実施例 1 : 水溶液 1 および製剤 1

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液

を用いて、得られた水溶液の pH 値を 2.0 に調整することにより、水溶液 1 を得た。得られた水溶液 1 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 1 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 2 : 水溶液 2 および製剤 2

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整することにより、水溶液 2 を得た。得られた水溶液 2 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 2 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 3 : 水溶液 3 および製剤 3

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた水溶液の pH 値を 3.0 に調整することにより、水溶液 3 を得た。得られた水溶液 3 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 3 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 4 : 水溶液 4 および製剤 4

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた水溶液の pH 値を 3.5 に調整することにより、水溶液 4 を得た。得られた水溶液 4 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 4 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 5 : 水溶液 5 および製剤 5

化合物 5 の二塩酸塩 (0.55g) を注射用蒸留水 (50mL) に溶解した。少量の塩酸で得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整し、さらに注射用蒸留水を加え、溶液の総質量を 55g とすることにより化合物 5 の二塩酸塩の原液を得た。さらに化合物 5 の二塩酸塩の原液 (10mL) を注射用蒸留水 (10mL) で希釈し、少量の塩酸で得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整することにより、水溶液 5 を得た。得られた水溶液 5 をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに 1mL ずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤 5 (化合物 5 の二塩酸塩の含有濃度: 5mg/mL) を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 6 : 水溶液 6 および製剤 6

エデト酸二ナトリウム二水和物 (221mg) を注射用蒸留水に溶解し、全量 100mL とした (EDTA 溶液)。実施例 5 で得られた化合物 5 の二塩酸塩の原液 (10mL)、EDTA 溶液 (0.5mL) および注射用蒸留水 (9.5mL) を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整することにより、水溶液 6 を得た。得られた水溶液 6 をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに 1mL ずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤 6 (化合物 5 の二塩酸塩の含有濃度 : 5mg/mL, エデト酸二ナトリウムの含有濃度 0.05mg/mL) を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 7 : 水溶液 7 および製剤 7

実施例 5 で得られた化合物 5 の二塩酸塩の原液 (10mL)、実施例 6 で得られた EDTA 溶液 (2.5mL) および注射用蒸留水 (7.5mL) を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整することにより、水溶液 7 を得た。得られた水溶液 7 をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに 1mL ずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤 7 (化合物 5 の二塩酸塩の含有濃度 : 5mg/mL, エデト酸二ナトリウムの含有濃度 0.25mg/mL) を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 8 : 水溶液 8 および製剤 8

実施例 6 で得られた化合物 5 の二塩酸塩の原液 (10mL)、実施例 7 で得られた EDTA 溶液 (5mL) および注射用蒸留水 (5mL) を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整することにより、水溶液 8 を得た。得られた水溶液 8 をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに 1mL ずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤 8 (化合物 5 の二塩酸塩の含有濃度 : 5mg/mL, エデト酸二ナトリウムの含有濃度 0.5mg/mL) を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

実施例 9 : 水溶液 9 および製剤 9

実施例 6 で得られた化合物 5 の二塩酸塩の原液 (10mL) および実施例 7 で得られた EDTA 溶液 (10mL) を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液の pH 値を 2.5 に調整することにより、水溶液 9 を得た。得られた水溶液 9 をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに 1mL ずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤 9 (化合物 5 の二塩酸塩の含有濃度 : 5mg/mL, エデト酸

比較例 1 : 水溶液 1 0 および製剤 1 0

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた溶液の pH 値を 3.9 に調整することにより、水溶液 1 0 を得た。得られた水溶液 1 0 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 1 0 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

比較例 2 : 水溶液 1 1 および製剤 1 1

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、この溶液の pH 値を 4.5 に調整することにより、水溶液 1 1 を得た。得られた水溶液 1 1 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 1 1 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

比較例 3 : 水溶液 1 2 および製剤 1 2

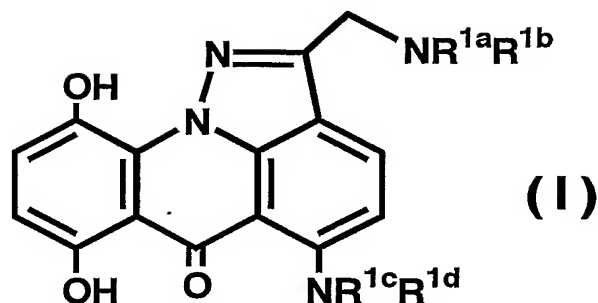
注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が 5mg/mL および 0.9mg/mL となるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、この溶液の pH 値を 5.0 に調整することにより、水溶液 1 2 を得た。得られた水溶液 1 2 をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤 1 2 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

産業上の利用可能性

本発明により、例えばピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、簡便な操作による調製が可能でありかつ保存安定性が良好な水溶液および製剤等が提供される。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_p-X$ [式中、 p は 1~6 の整数を表わし、 X はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{2a}R^{2b}$ {式中、 R^{2a} および R^{2b} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_m-Y$ [式中、 m は 1~6 の整数を表わし、 Y はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} および R^{3b} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表わす) を表わす] を表わすか、または R^{2a} および R^{2b} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する} を表わす] または $-CH[(CH_2)_nOH]_2$ (式中、 n は 1~5 の整数を表わす) を表わす] で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有し、pH 値が 3.5 以下である水溶液。

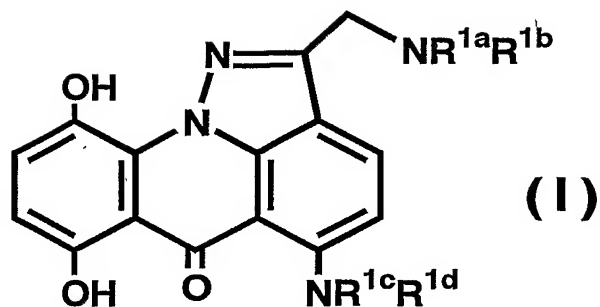
2. pH 値が 2~3 である請求の範囲 1 記載の水溶液。

3. エデト酸またはその塩を含有する請求の範囲 1 または 2 記載の水溶液。

4. エデト酸またはその塩の含有量が、一般式 (I) で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理的に許容される塩の 1 重量部に対し、0.01~0.20 重量部である請求の範囲 3 記載の水溶液。

5. 請求の範囲 1~4 のいずれかに記載の水溶液を製剤容器に充填した製剤。

6. 一般式 (I)



(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} および R^{1d} はそれぞれ前記と同義である) で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液の pH 値を 3.5 以下に調整することを特徴とする該水溶液中のピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の安定化方法。

7. pH 値を 2～3 に調整することを特徴とする請求の範囲 6 記載の安定化方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/4745, 9/08, 47/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/4745, 9/08, 47/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2000/021962 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 20 April, 2000 (20.04.00), Claims; full text & EP 1122256 A1 & US 6552198 B1	1, 2, 5-7 3, 4
Y	Shun'ichi NAITO, "Yakuzai no Anteisei", 3rd edition, 1st print, Kabushiki Kaisha Hirokawa Shoten, 01 April, 1976 (01.04.76), page 188	3, 4
Y	Mitsuo MATSUMOTO et al., "Yakuzaigaku Manual", 1st edition, NANZANDO Co., Ltd., 20 March, 1989 (20.03.89), page 108	3, 4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 April, 2005 (14.04.05)Date of mailing of the international search report
10 May, 2005 (10.05.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002088

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Translated and edited by The Pharmaceutical Society of Japan, "Iyaku Tenkabutsu Handbook", Maruzen Co., Ltd., 30 March, 1988 (30.03.88), pages 50 to 53	3, 4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/4745, 9/08, 47/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/4745, 9/08, 47/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 2000/021962 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2000. 04. 20, 請求の範囲、全文 & EP 1122256 A1 & US 6552198 B1	1, 2, 5-7 3, 4
Y	内藤俊一, 薬剤の安定性, 第3版1刷, 株式会社 廣川書店, 1976. 04. 01, p. 188	3, 4
Y	松本光雄ら, 薬剤学マニュアル, 第1版, 株式会社 南山堂, 1989. 03. 20, p. 108	3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 04. 2005

国際調査報告の発送日

10. 5. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

3542

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	日本薬学会 訳編, 医薬添加物ハンドブック, 丸善株式会社, 1988. 03. 30, p. 50-53	3, 4